

## Tuberculosis Bovina

Jacobus H. de Ward, Lic, PhD

*Laboratorio de Tuberculosis, Instituto de Biomedicina.  
Caracas, Venezuela. jacobusdeward@telcel.net.ve*

La Tuberculosis bovina es una enfermedad bacteriana infecciosa-contagiosa en rumiantes causada por *Mycobacterium bovis*. En general afecta los pulmones pero puede afectar cualquier órgano. Es además una enfermedad zoonótica que puede transmitirse al hombre. La Tuberculosis bovina es endémica en Venezuela y la prevalencia real en el ganado y en el hombre es prácticamente desconocida en la mayoría de los Estados. Considerando la pérdida económica y los riesgos de transmisión al humano, el control y la erradicación de esta enfermedad en el ganado deben tener alta prioridad. Los programas de control son costosos y el diagnóstico de la enfermedad es clave en la erradicación y debe ser hecho con un método costo efectivo y eficiente para evitar que se queden animales infectados en el rebaño o que se eliminen animales sanos. Se discuten diferentes pruebas de diagnóstico, así como la sensibilidad y especificidad de las mismas. Además se analizan factores de riesgo asociados a la enfermedad para la población animal y humana, al igual que medidas de prevención y erradicación.

**Descripción.** La tuberculosis bovina es una enfermedad infecciosa-contagiosa causada por una bacteria GRAM-positiva, el *Mycobacterium bovis*; la cual no solo infecta a los bovinos, sino también un amplio rango de hospederos entre ellos, caprinos, ovinos, rumiantes silvestres, cerdos, perros, gatos, primates y el hombre. En general, la bacteria infecta su huésped por la vía aerógena, afectando los pulmones. Sin embargo, la infección progresa por las vías hematógena o linfática diseminándose a otras partes del cuerpo y afectando así otros órganos. La vía digestiva es importante para el contagio en terneros amamantados con leche que contiene la bacteria. Es una enfermedad de evolución crónica que se caracteriza por la formación de granulomas nodulares conocidos como tubérculos. El diagnóstico clínico es difícil debido falta de signos visibles, observándose sólo fiebre, pérdida progresiva de peso y cuando el pulmón está afectado una tos húmeda, culminando con la muerte.

*M. bovis* pertenece al género *Mycobacterium*. Estas bacterias se caracterizan por ser bacilos ácido resistente, es decir resisten a la decoloración con alcohol acidificado una vez que se han coloreadas con carbol-fucsina. El género está dividido en dos grandes grupos: el complejo *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no-tuberculosas. *M. bovis*, junto con *M. tuberculosis*, *M. microti* y *M. africanum* pertenecen al complejo. Todas estas micobacterias son patógenas y agentes etiológicos de tuberculosis en mamíferos. *M. tuberculosis* infecta principalmente al humano y *M. bovis* es el principal agente etiológico para los bovinos. El otro grupo, también llamado micobacterias atípicas, tiene más de 80 representantes, la mayoría no patógenos. De importancia para la ganadería de este grupo es *M. paratuberculosis*, agente causal de Paratuberculosis (Ver el capítulo Paratuberculosis).

Una razón importante que justifica la erradicación de la tuberculosis bovina es que la enfermedad causa pérdidas económicas, debido a la disminución aproximadamente en un 20% de la producción de leche y carne, un 5% de disminución en la capacidad reproductiva de los rebaños, y la restricción en la venta y/o exportación de carne proveniente de animales enfermos. Estimaciones recientes indican que la pérdida económica causada por la tuberculosis bovina en Argentina está en aproximadamente 63 millones de US dólares anualmente. Un estudio ejecutado en Turquía indica un impacto socio-económico de esta enfermedad de 15 hasta 59 millones de US dólares anual.

Otra razón importante por la cual se justifica el control y la erradicación en el ganado es que la tuberculosis bovina es una enfermedad zoonótica. El modo de transmisión de *M. bovis* al hombre puede ser por el consumo de leche cruda infectada o subproductos lácteos fabricados con esta leche infectada sin pasteurizar (causando tuberculosis intestinal), por aerosoles (causando tuberculosis pulmonar) o por inoculación traumática durante la manipulación de carnes proveniente de animales infectados en el matadero (causando lesiones en piel). Se estima que en Latino América el 2% de los casos de TBC pulmonar y el 8% de los casos de tuberculosis extra pulmonar son causados por la infección con *M. bovis*. Sin embargo, dependiendo del nivel de exposición, el nivel de incidencia puede variar. En Argentina, en la provincia de Santa Fe, donde existe una prevalencia relativamente alta de tuberculosis en el ganado (5%), *M. bovis* fue el responsable entre el 2% y el 6,2% de los casos de tuberculosis humana durante el período de 1984 - 1989 y el 64% de esos pacientes fueron personal de mataderos o trabajadores de las áreas rurales.

**Epizootiología.** La enfermedad tanto en el bovino como en el humano tiene distribución mundial y la reconocen en la mayoría de los países del continente americano, incluyendo los EEUU. Solamente algunas islas caribeñas reportan estar libre de esta enfermedad. En Venezuela la prevalencia oficial en el ganado esta alrededor de 0,02%. Sin embargo, los datos disponibles no son extrapolables. Aunque esta previsto en el Programa de Erradicación de Tuberculosis Bovina del Ministerio de Agricultura y Cría, nunca se ha llevado a cabo un Programa de tuberculización masiva en todos los estados con el fin de determinar cuales son las regiones endémicas. Además, la inspección post-mortem en el ámbito de matadero con el fin de detectar lesiones sospechosas de tuberculosis se realiza muy a la ligera, por lo que tampoco así se aportan datos para identificar regiones con alta prevalencia de la enfermedad Los datos dispo-

nibles desde 1954, año en que se comenzó el programa de control y erradicación de la tuberculosis en el ganado, muestran que cerca del 85% de las pruebas de tuberculina aplicadas en Venezuela fueron llevadas a cabo en los rebaños lecheros de los estados Mérida y Zulia, donde existen alrededor de 3,5 millones de cabezas de ganado. Alrededor del 30% de esta población es sometida anualmente a la prueba de tuberculina. En la población bovina del resto del país, aproximadamente unos 10 millones de cabezas, solamente alrededor del 1% se les aplica la prueba de tuberculina anualmente.

La prevalencia de tuberculosis en humanos causada por infección con *M. bovis* en Venezuela, es desconocida. El diagnóstico de la tuberculosis en humanos en nuestro país se basa principalmente en el examen directo del esputo (baciloscopía) lo cual no permite diferenciar entre especies del complejo *M. tuberculosis*, es decir entre *M. bovis* y *M. tuberculosis*. El cultivo casi no se practica en Venezuela y cuando lo realizan, en general no se identifica el aislamiento hasta el nivel de especie. Adicionalmente, el *M. bovis* crece muy mal en el medio de cultivo estándar (Löwenstein-Jensen), el cual es el medio más usado en Venezuela. Agravando el problema de la colección de datos sobre la prevalencia de *M. bovis*, el hecho de que los laboratorios con capacidad de cultivo se encuentran ubicados en la ciudad, no en las áreas rurales donde se encuentran los grupos de riesgo.

Un factor de riesgo que favorece la transmisión de tuberculosis bovina es el de mantener una alta carga animal por hectárea. Adicionalmente, el contacto entre los animales durante el ordeño también favorece la difusión del patógeno. Por eso, la prevalencia más alta de tuberculosis bovina se encuentra en grandes rebaños lecheros. Otro factor de riesgo es la presencia de animales silvestres que están infectados y con los cuales las vacas comparten el pasto y/o el territorio. En Latino América no se conoce un reservorio silvestre hasta el momento.

Los factores de riesgo para la población humana son el contacto físico con animales infectados, lo cual significa que personas trabajando con ganado (trabajadores de la finca, del matadero y Médicos Veterinarios) están en mayor riesgo de contraer la enfermedad. El consumo de leche cruda y sus derivados contaminados con *M. bovis* es una de las principales fuentes de infección para el hombre; sin embargo, la pasteurización ha eliminado este problema en el mundo industrializado.

**Diagnóstico.** Para el diagnóstico de rutina de la tuberculosis bovina en un rebaño la prueba más utilizada es la prueba de tuberculina. Es la prueba oficial en Venezuela para el programa de control de la tuberculosis bovina. La prueba se basa en la respuesta inmunológica del animal a la inyección intradérmica de 0,1 ml de tuberculina en la dermis del pliegue caudal derecho con un *extracto proteínico purificado (PPD)* de *M. bovis* AN5 o Valleé. La reacción en el ganado infectado es una induración en el lugar de aplicación causado por una reacción del tipo de hipersensibilidad retardada, la cual es máxima a las 48-72 horas después de la inyección. Cualquier induración igual o mayor a 5 mm se considera como una reacción positiva (animal PPD o tuberculina positiva).

La prueba confirmatoria de la tuberculosis bovina es el cultivo microbiológico, donde se puede aislar al *M. bovis* de biopsias provenientes de animales sacrificados. Sin embargo, esta prueba tiene el inconveniente de ser muy tardía, ya que el microorganismo demora entre 4 y 6 semanas para crecer en medios selectivos. El cultivo bac-

teriológico es de importancia en las campañas de erradicación y debe ser practicado a muestras provenientes de animales reactores positivos que hayan sido sacrificados, para así confirmar que en realidad estaban infectados con *M. bovis* y controlar de esta manera la especificidad de la prueba de tuberculina. Otra prueba directa que permite identificar a este agente causal en una muestra clínica es la *Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)* la cual amplifica por medio de enzimas una región del material genético específico para el microorganismo, el cual puede ser entonces visualizado por técnicas bioquímicas. Varios kits diagnósticos basados en esta tecnología están disponibles en el mercado, sin embargo son costosos y la sensibilidad (falsos negativos por inhibición de la reacción) y especificidad (falsos positivos por contaminación cruzada) son objeto de discusión en la literatura científica.

La prueba de tuberculina tiene como ventaja que es una prueba muy barata, pero posee algunas desventajas. Por ejemplo: a los animales que son inoculados no se les puede repetir la prueba hasta después de 60 días por anergia inmunológica inducida por la misma prueba; además, los animales se deberán movilizar dos veces; una vez para la inoculación y otra vez para la lectura de la prueba. La eficacia de la prueba de tuberculina depende de factores tales como la potencia del PPD utilizado, la correcta aplicación y la capacidad de respuesta del animal infectado. En diferentes estudios en el campo se ha determinado una sensibilidad de la prueba entre el 77-95%. Falsos negativos ocurren en animales viejos, animales que han parido recientemente, animales en el estado inicial o final de la misma enfermedad, animales infectados con otros agentes patógenos (infecciones virales) o en animales en estado caquético. La especificidad de la prueba en general es alta, alrededor de 98%, sin embargo, se han reportado valores entre el 75%-99,9%. Infecciones debidas a otras Micobacterias del ambiente (incluyendo al *M. paratuberculosis*) diferentes al *M. bovis* interfieren con la prueba, debido a la existencia de antígenos comunes entre ellos. Por esta razón, para evitar falsos positivos se aplican en algunos países la prueba comparativa, inoculando el animal con 0,1ml de *tuberculina del Mycobacterium avium (PPD aviar)* en un sitio separado. La diferencia en el tamaño de las dos respuestas indica si la sensibilidad a la tuberculina es causada por la infección por *M. bovis* o por micobacterias ambientales, *M. paratuberculosis* o *M. avium*.

Debido a estos inconvenientes, se ha desarrollado una prueba comercial para medir el *interferón gamma (IFN- $\gamma$ )* (Bovine Gamma Interferon Test- BOVIGAM™). La prueba consiste en incubar sangre completa de bovinos sospechosos de tuberculosis diagnosticados con PPD bovina y PPD aviar, bajo condiciones especiales. Si el animal ha estado en contacto con el microorganismo, sus linfocitos liberarán interferón gamma, el cual será detectado a través de un sistema de ELISA sándwich, donde los anticuerpos anti-gamma interferón unidos a una placa de 96 pozos capturan el gama interferón bovino. La reacción se detecta por la adición de un anticuerpo específico anti-gama interferón conjugado a una peroxidasa, la cual reacciona con un substrato produciendo color. Estudios muestran que esta prueba en general tiene una sensibilidad y especificidad más alta que la prueba de tuberculina. La prueba del IFN- $\gamma$  posee una serie de ventajas adicionales para el diagnóstico de tuberculosis bovina: a) Se manipulan los animales una sola vez, b) Se puede repetir la prueba tantas veces cuando sea necesaria, c) La prueba es comparativa y excluye aquellos animales

que puedan reaccionar por infecciones con micobacterias atípicas no patógenas, d) El plasma obtenido del animal para el diagnóstico de tuberculosis bovina puede ser utilizado para el diagnóstico de otras enfermedades como Leptospirosis, Brucelosis, etc. Las desventajas son que la prueba es relativamente cara y necesita un laboratorio para procesar las muestras. La prueba del IFN- $\gamma$  se utiliza como prueba de diagnóstico complementario o confirmativa en países como Australia, Nueva Zelanda y los EEUU.

A nivel de laboratorio se han desarrollado algunos ensayos de ELISA para el diagnóstico de tuberculosis bovina. Sin embargo, todavía no existen pruebas comerciales en el mercado. La prueba de ELISA al igual que las anteriores es una prueba complementaria a la tuberculina y detecta anticuerpos circulantes contra algunos antígenos de *M. bovis*. Es una prueba sencilla de realizar, pero tiene el inconveniente de tener baja sensibilidad (30-50%) y especificidad. (60-80%). Para aumentar la sensibilidad y la especificidad de esta prueba se están buscando nuevos antígenos. Hay indicaciones que un alto título en un ELISA de esta naturaleza está vinculado con anergia por PPD y/o enfermedad activa y avanzada.

En conclusión, no existe una prueba ideal para diagnosticar tuberculosis bovina. La especificidad de una prueba es un parámetro especialmente importante para Programas de Erradicación de Tuberculosis bovina. Una prueba de diagnóstico por definición nunca puede ser 100% específica, lo cual trae como consecuencia que un porcentaje de animales será sacrificado sin tener la enfermedad. Este parámetro tiene mayor importancia en las etapas finales de la campaña de erradicación cuando la prevalencia de la tuberculosis bovina es baja, como se observa en la tabla siguiente. En este momento es recomendable el introducir pruebas confirmatorias para los animales tuberculina-positivos, además de seguir el animal positivo al matadero para confirmar bacteriológicamente la tuberculosis.

Prevalencia de tuberculosis en la finca	Verdadero positivos detectado con la prueba	Falsos positivos 3%	Falsos Negativos 1%	% animales sacrificado sin necesidad
10%	990	300	10	300/1290 = 23%
1%	99	300	1	300/399 = 75%

Nota: Rebaño de 10.000 cabezas. Ejemplo: Sensibilidad de la prueba de diagnóstico 99% y la especificidad 97%. Se muestra dos situaciones epidemiológicas: una prevalencia real de tuberculosis del 10% y una prevalencia de 1%. Con una baja prevalencia se sacrifican un número relativamente alto de animales sin necesidad.

**Tratamiento, Prevención y Control.** En general no se realiza ningún tratamiento a animales infectados por no ser costo efectivo. La tuberculosis necesita un tratamiento con 3-4 diferentes drogas por un periodo de 6 meses lo cual lleva un costo considerable para un bovino con un peso de 400-500 kg. Todavía no hay una vacuna eficiente para prevenir la tuberculosis bovina. Vacunación con el *Bacilo Calmette-Guérin (BCG)* no mostró una protección importante. Además, la vacuna interfiere con la prueba de tuberculina induciendo reactividad causando así falsos positivos a esta prueba.

La estrategia básica para el control y la eliminación de la tuberculosis bovina es la tuberculización del rebaño y el sacrificio de los reactores positivos. Aquellos animales con reacciones positivas se identifican con un hierro en forma de T en la región masetérica izquierda y se envían posteriormente bajo vigilancia al matadero en un periodo no mayor de 15 días. La vigilancia en el matadero y el seguimiento al rebaño de origen de animales tuberculosos, puede ser una estrategia alternativa en áreas donde un programa de tuberculización y sacrificio no está activo. Las medidas para prevenir la transmisión involucran también un control efectivo de movimiento de los animales. Cuando se introducen animales nuevos en la finca, estos deben siempre tener una prueba de tuberculina reciente para descartar que no estén infectados. Adicionalmente se deben aplicar medidas complementarias de desinfección y mejoramiento de las instalaciones, especialmente en las explotaciones bovinas con animales reaccionantes positivos en varias pruebas consecutivas.

## **LECTURAS RECOMENDADAS**

- Cosivi O; Grange JM; Daborn CJ; Raviglione MC; Fujikura D; Cousins RA; Robinso, HFAK; Huchzermeyer I; de Kantor F; Meslin X. Zoonotic Tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in Developing Countries Emerg Infect Dis. 4(1):59-70. Review. 1998.
- de Kantor IN, Ritacco V. Bovine tuberculosis in Latin America and the Caribbean: current status, control and eradication programs. Vet Microbiol 40:5-14. 1994.
- Monaghan ML, Doherty ML, Collins JD, Kazda JF, Quinn PJ. The tuberculin test. Vet Microbiol 40(1-2): 111-124 Review. 1994.
- O'Reilly LM Daborn CJ. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* in animals and man; a review. Tubercle and Lung Disease. 76 (Supplement I): 1-46. 1995.
- Phillips CJ, Foster CR, Morris PA, Teverson R. The transmission of *Mycobacterium bovis* infection to cattle. Res Vet Sci. 74(1):1-15. Review. 2003.
- Suazo FM, Escalera AM, Torres RM. A review of *M. bovis* BCG protection against TB in cattle and other animals species. Prev Vet Med. 58(1-2):1-13. Review. 2003.
- Wood PR, Jones L. BOVIGAM: an in vitro cellular diagnostic test for bovine tuberculosis. Tuberculosis (Edinb). 81(1-2):147-55. Review. 2001.